

Reactivity to vasoactive agents of basilar arteries isolated from dogs with experimentally-induced vasospasm

著者	齊藤 晃
発行年	1991-03-23
その他の言語のタイトル	実験的脳血管攣縮イヌより摘出した脳底動脈の血管作動物質に対する反応性 ジッケンテキ ノウ ケツカン レンシュク イヌ ヨリ テキシツシタ ノウテイ ドウミャク ノ ケツカン サドウ ブッシツ ニ タイスル ハンノウセイ
URL	http://hdl.handle.net/10422/1808

氏名・（本籍） 齊 藤 晃（滋賀県）
学 位 の 種 類 医学博士
学 位 記 番 号 論医博第81号
学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日 平成3年3月23日
学位論文題目 Reactivity to Vasoactive Agents of Basilar Arteries Isolated from
Dogs with Experimentally-Induced Vasospasm
（実験的脳血管攣縮イヌより摘出した脳底動脈の血管作動物質に対する
反応性）

審 査 委 員 主査 教授 挟 間 章 忠
副査 教授 半 田 譲 二
副査 教授 戸 田 昇

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

くも膜下出血後に脳血管攣縮が生じることはひろく知られているがその詳細なメカニズムはまだ解明されていない。攣縮をきたした脳血管における各種血管作動物質に対する反応性の変化についてはすでに報告がみられるが、一致した見解は得られていない。また、血管反応性の変化をくも膜下出血後の経過に沿って検討した研究はみられない。そこで、血管攣縮発生前、中および後に血管反応性がどのように変化するかを、種々の内因性血管作動物質を用いて検討した。

〔方 法〕

雑種成犬を用いて自家動脈血を大槽内へ2回注入する方法でくも膜下出血モデルを作成した。最初に、脳血管撮影により脳底動脈に血管攣縮が生じること、脳底動脈の攣縮は自家血注入後1週目に最も強くなり、4週間でほぼ血液注入前の状態まで回復することを確認した。次に同様の手技で作成したくも膜下出血モデル犬を3群に分け、それぞれ血液注入3日目、1週目、4週目に脱血致死させた後、脳底動脈を摘出した。同動脈の螺旋状条片標本の各種血管作動物質に対する反応性を、無処置犬より得た脳底動脈標本の反応性と比較した。血管収縮物質に対する反応は K^+ 30 mMによる収縮を100%、拡張物質の反応はパパベリン 10^{-4} Mによる弛緩を100%として相対値で表わした。

〔結 果〕

K^+ 30 mM による収縮は対照群と実験 3 群で有意差を認めなかった。セロトニン (5-HT) による最大収縮は各群間で有意差を認めなかったものの、血液注入 1 週目の犬において EC_{50} は有意に小であった。ノルアドレナリン (NA)、プロスタグランジン (PG) $F_{2\alpha}$ 、オキシヘモグロビン (oxyHb) による収縮はいずれも 1 週目に有意に増強された。これらの収縮反応は、3 日目、4 週目においては増強傾向を認めるものの対照群との有意差はなかった。

ニコチンによる弛緩反応は非アドレナリン非コリン性血管拡張神経の刺激によるが、同反応は 1 週目に有意に抑制された。 K^+ 5 mM による弛緩反応は 3 日目、1 週目に有意に抑制された。PG 産生の基質であるアラキドン酸 (AA) ならびに PGI_2 による弛緩反応も 1 週目に有意に抑制された。これら弛緩反応の抑制は 4 週目には消失した。一方、サブスタンス P およびカルシウムイオノフォア A23187 による内皮依存性の弛緩反応は血液注入の影響を受けなかった。

〔考 察〕

K^+ 30 mM による細胞膜脱分極に伴う収縮は各群間で有意差を認めず、血管攣縮をきたしても血管平滑筋の収縮性は変化しないと考えられる。5-HT、NA、 $PGF_{2\alpha}$ および oxyHb の収縮作用は、わずかに血管が狭小化する 3 日目に増強傾向を示し、攣縮の極期にあたる 1 週目において有意に増強され、攣縮がほとんど消失する 4 週目には回復した。5-HT、 α アドレナリン性および $PGF_{2\alpha}$ 受容体を介する収縮反応性は、攣縮に一致して増強されるようである。一方、 K^+ 、ニコチン、AA、および PGI_2 による弛緩反応が血液注入 1 週目に有意に抑制されたことは、それぞれ Na^+ ポンプと血管拡張神経の機能、内因性および外因性 PGI_2 の作用が攣縮血管で抑制されることを示す。しかし、内皮依存性弛緩因子 (EDRF) の遊離を介するサブスタンス P およびカルシウムイオノフォア A23187 の弛緩作用は各群間で差を認めなかった。

〔結 論〕

実験的に作成したくも膜下出血により、攣縮がもっとも強くなる 1 週目に脳底動脈の血管内因性収縮物質に対する反応は増強され、血管拡張物質の作用の多くは抑制された。これらの変化は、血管攣縮が著明となる以前にその徴候が現われ、攣縮がほとんど消失する 4 週目には回復した。くも膜下出血後の脳血管攣縮の出現には、血管反応性の著しい変化が関与していると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、内因性血管作動物質に対する脳底動脈の反応性をくも膜下出血後の血管攣縮の経過に沿って検討し、同攣縮に血管反応性の変化がどのようにかわるかを明らかにしようとしたも

のである。

雑種成犬の大槽内へ自家動脈血を注入し、脳血管撮影により脳底動脈の攣縮を記録した。攣縮は血液注入の1週間後にもっとも強くなり、4週間後にはほぼ寛解した。血液注入3日目の攣縮の初期、1週目の攣縮の極期、4週目の攣縮消失期に脳底動脈を摘出して螺旋状条片標本を作成し、各種血管作動物質に対する反応性を調べ、無処置犬より得た脳底動脈標本の反応性と比較した。セロトニンによる最大収縮は各群間で有意差を認めなかったものの、血液注入1週目の犬において50%有効濃度は有意に小であった。ノルアドレナリン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 、オキシヘモグロビンによる収縮は、いずれも1週目に有意に増強された。これらの収縮反応は、3日目、4週目においては対照群に比べて有意差は認めないものの、いずれも増強の傾向にあった。ニコチンによる非アドレナリン性非コリン性血管拡張神経の刺激を介する弛緩反応は1週目に、 K^+ 5 mM による弛緩反応は3日目、1週目に有意に抑制された。また、プロスタグランジン産生の基質であるアラキドン酸ならびにプロスタグランジン I_2 による弛緩反応も3日目より抑制され、1週目には更に強く抑制された。これらの弛緩反応の抑制は4週目には消失した。一方、サブスタンスPおよびカルシウムイオノフォア A23187 による血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) を介する弛緩反応は攣縮の有無にかかわらず同程度であった。

以上の結果は、くも膜下出血後の脳血管攣縮の出現に脳動脈の収縮反応性の増大と拡張反応性の低下が深く関与する可能性を示唆する興味あるもので、臨床的にも攣縮の予防策を考える上に重要な情報を提供したといえる。医学博士の学位を授与するに値すると評価された。